Aus der Universitätshautklinik Freiburg i. Br.
Direktor Prof. Dr. A. Stühmer

Experimentelle Untersuchungen über Epidermophytin und Trichophytin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der
Doktorwürde in der Zahnheilkunde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.
vorgelegt von

Fritz Jaensch,
appr. Zahnarzt
aus Magdeburg.

1935

Aus der Universitätshautklinik Freiburg i. Br.
Direktor Prof. Dr. A. Stühmer

Experimentelle Untersuchungen über Epidermophytin und Trichophytin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der
Doktorwürde in der Zahnheilkunde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.
vorgelegt von

Fritz Jaensch,
appr. Zahnarzt
aus Magdeburg.

1935

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Freiburg i. Br.
Dekan: Prof. Dr. Wegener.
Referent: Prof. Dr. P. W. Schmidt.

Meinen lieben Eltern.

Experimentelle Untersuchungen über Epidermophytin und Trichophytin.

Die Epidermophytie der Hände und Füße ist eine Erkrankung, die in den letzten Jahren nicht nur in Amerika, sondern auch in Europa in ungeahnter Weise zugenommen hat.

Wie Stühmer in einem Referat unter anderem berichtet, kamen in der Zeit vom 1. April bis 1. September d. J. 138 derartige Krankheitsfälle in der hiesigen Klinik zur Beobachtung, und zwar machen sie im Ambulanzmaterial etwa 5%, in der Privatklinik etwa 16% aus. Diese Zahlen stimmen auch sehr gut mit den Zahlen aus der Klinik in Münster überein. P. W. Schmidt konnte auf Grund einer Sichtung des Materials an der dortigen Klinik, die die Jahre 1930—1933 umfaßt, feststellen, daß rund 10% aller Kranken die Klinik wegen einer Pilzaffektion aufgesucht haben. Etwa die Hälfte der mykotischen Erscheinungen betrafen die Hände und Füße. Es handelte sich hauptsächlich um jüngere Patienten, die zum Teil durch die Erkrankung stark gestört wurden. Nach Ansicht von Stühmer ist es die Betätigung auf Sportplätzen und in Strandbädern und dgl., welche die Verbreitung der Erkrankung gerade unter Jugendlichen besonders fördern.

Diese Ansicht wird auch von den verschiedensten amerikanischen Autoren vertreten. So liegen z. B. Arbeiten vor von Strickler & Friedmann, daß gerade Leute, die häufig Badeanstalten und Sportplätze frequentieren, mit Vorliebe von dieser Krankheit befallen werden. Sutton führt die Erkrankung auf Waschraummatten, Hutchin sowie Mitchell auf den Boden von Hallenbädern zurück. Alexander berichtet in seinem Referat von einem amerikanischen Autor Wile, daß dieser die Erkrankung von den Strümpfen ableiten will, bei denen das zum Waschen übliche Erwärmen des Wassers zur Sporentötung nicht ausreicht. Nach der Ansicht Alexanders scheint diese letztgenannte Ansicht sehr bestechend zu sein. Denn, wie Alexander weiter ausführt, sind die Strümpfe das einzige Kleidungsstück, das wirklich intensiv dauernd mit der Haut in Berührung kommt, und es ist sehr leicht

möglich, daß die Handinfektionen in einem Teil der Fälle erst sekundäre Übertragungen darstellen, die sehr wohl von den Füßen aus vor sich gegangen sein können. Williams hat bei seinen Infektionsforschungen Haare, Geschabsel von Fußböden, Matten, Turngeräte usw. untersucht, und konnte dabei Kulturen von Epidermophyton interdigitale sowie Epidermophyton inguinale erhalten.

Ganz im Gegensatz zu dieser Auffassung steht ein Bericht von Grütz:

In 4 Schwimmbädern einer Großstadt Westdeutschlands wurden Untersuchungen vorgenommen, um den Infektionsmodus der Epidermophytie klarzulegen. Bei den Untersuchungen ging man von der Überlegung aus, daß in den Waschräumen der Schwimmbäder, in denen die Besucher sich der Vorschrift entsprechend körperlich zu reinigen haben, bevor sie sich in das Schwimmbad begeben, in besonders reichem Maße eine Ansammlung von infektiösen Hautdetritus stattfinden, und ein Nachweis der Pilze voraussichtlich zu führen sein müsse. Die kulturellen Ergebnisse waren höchst enttäuschend. Bei insgesamt 65 Materialentnahmen, die mitunter durch wochen- und monatelange Pausen unterbrochen waren, um auch etwaige jahreszeitliche Schwankungen zu erfassen, konnte nicht ein einziges Mal das Wachstum eines pathogenen Hautpilzes oder insbesondere eines Epidermophyton Kaufmann-Wolf erhalten werden. Denselben Mißerfolg ergaben die zahlreichen kulturellen Untersuchungen von Abstrichen der Fußmatten, Sprungbretter usw.

Der Entstehungsmodus dieser Erkrankung ist jedenfalls noch nicht bis ins einzelne geklärt.

Unter Epidermophytie verstehen wir klinisch die durch Epidermophytonpilze hervorgerufene, ganz oberflächliche, oft ekzematöse Krankheitsform, die hauptsächlich neben den intertriginösen Stellen des Körpers, besonders an Händen und Füßen, lokalisiert ist. Insbesondere interessiert uns jenes, in den letzten Jahren häufig auftretende Krankheitsbild an den Händen und Füßen, das sich unter dem Bilde der Dyshidrosis oder des Ekzems zeigt. Bekannt sind jene eigentümlich gefärbten Mazerationen zwischen Zehen und seltener an den Fingern.

Außer den erwähnten lokalen Erscheinungen durch die Epidermophytonpilze gibt es auch Allgemeinerkrankungen mit Exanthem sog. Epidermophytide. Dabei sei betont, daß darunter im strengen Sinne des Wortes analog zum Trichophytid ein generalisiertes bzw. über große Areale der Haut ausgebreitetes, vorzugsweise am Stamm lokalisiertes, durch Epidermophytonpilze hämatogen entstandenes Exanthem in allergischer Haut zu verstehen ist. (Arzt, Zieler H. u. G. 3, 74.)

Es ist weiter bekannt, daß diese relativ oberflächliche Form, ähnlich wie eine tiefe Trichophytie, Umstellungen des gesamten Organismus hervorruft, die durch Übergang des Pilztoxins oder der Pilzelemente selbst in den Kreislauf bedingt sind. Durch Einbringung der erwähnten Stoffe in die Haut, ist es möglich, diese Umstellung des Organismus nachzuweisen, wodurch in unklaren Fällen gewisse Anhaltspunkte für die Diagnose erhalten werden.

Von großem Interesse dürfte außerdem die Frage sein, inwieweit verwandschaftliche Beziehungen zwischen Epidermophytie und Trichophytie bestehen.

Über den diagnostischen Wert der Vakzinereaktion, die in der Form angestellt wird, daß man intradermale Injektionen vornimmt, liegen nun eine Reihe von Arbeiten vor. Neben einer Anzahl von Autoren, die der Trichophytin- und Epidermophytinreaktion keinerlei Bedeutung beimessen, gibt es auch andere, die sich für sie einsetzen und ihr große praktische Bedeutung zuerkennen. Ruete-Scholz, Brande, Takahashi und Morikowa, Tolmach, Traub und andere mehr.

So setzen sich zum Beispiel Ruete-Scholz bei Epidermophytien sehr stark für den Wert einer positiven Reaktion bei intradermalen Injektion mit Epidermophytin ein. Der positive Ausfall der intradermalen Injektion wird bei dieser Erkrankung auf 100% veranschlagt. Sie scheint auch nach Ansicht des Autors spezifisch zu sein, dafür spräche der negative Ausfall der intradermalen Epidermophytinreaktion bei einer Trichophytia profunda. In einer späteren Arbeit berichten sie über das Reaktionsergebnis bei etwa 50 Patienten, die an einer Epidermophytie erkrankt waren, bei denen der Pilznachweis teils mikroskopisch, teils kulturell

positiv war. Die Epidermophytinreaktion fiel jedesmal positiv aus. Während die angestellte Trichophytinreaktion bei den an Epidermophytie Erkrankten zu 100% negativ ausfiel. Umgekehrt zeigten auch an Trichophytie erkrankte Patienten bei Impfung mit Epidermophytin eine negative mit Trichophytin eine positive Reaktion. Ruete-Scholz verwendeten ein selbsthergestelltes Epidermophytin nach Plato und Kusonacki. Die nach dem letzteren hergestellten Extrakte ergaben die besseren Resultate.

Im Gegensatz zu der Arbeit von Ruete-Scholz sei die Arbeit von Takahashi und Morikowa angeführt, über die Ergebnisse der Trichophytinreaktion bei Ekzema mykotikum. Diese zeigt, wie unregelmäßig die Reaktion gerade bei den Epidermophytien sein kann.

Die angeführten Untersuchungen sind zum mindesten recht anregend, und es ist für eine dermatologische Klinik von Wichtigkeit, sich über die Brauchbarkeit und Spezifität ein eigenes Urteil zu verschaffen, besonders aber auch deswegen, weil das fabrikmäßig hergestellte Trichophytin für die Epidermophytien sich nicht als besonders geeignet herausgestellt hat.

Wir haben unter folgenden Gesichtspunkten in dieser Richtung zielende Untersuchungen vorgenommen:

1. Bestehen sichere Anhaltspunkte dafür, daß Unterschiede zwischen Epidermophytien und Trichophytien vorhanden sind.
2. Kann eine Trichophytie- und Epidermophytiediagnose durch Epidermophytin und Trichophytin unterstützt werden.
3. Ist das Trockenepidermophytin genau so brauchbar wie das Epidermophytin der üblichen flüssigen Form.
4. Besteht die Möglichkeit, die wirksamen Stoffe weitgehend zu isolieren.

Die Versuche stellten wir mit folgenden Extrakten an:

1. Ein selbsthergestelltes Trichophytin und Epidermophytin nach Plato.

2. Ein selbsthergestelltes Trichophytin und Epidermophytin nach Ballagi und Weisz.

3. Trichophytin „Höchst".

4. Ein selbsthergestelltes Trockenepidermophytin nach Bloch, Labouchère und Schaaf.

Verwendet wurden die Pilzkulturen von:

Trichophyton gypzeum asteroides,

Trichophyton gypzeum radiolatum,

Epidermophyton Kaufmann-Wolf.

Die Extrakte von Trichophyton gypzeum asteroides und gypzeum radiolatum wurden zu einem Trichophytin vereinigt.

Die Pilze wurden auf Grützнährböden III. und V. in 1 Literkolben mit 250 ccm Nährbodeninhalt gezüchtet. Die Herstellung der Nährböden nach Grütz lautet:

Grützнährboden III.

Pepton Knoll 5 g, lösen in wenig Wasser, dazu

Nervinamalz 60 g

Glycerin 5 g

1,8%igen Agar 1000 g.

Grützнährboden V.

Pepton Knoll 5 g

Nervinamalz 80 g

lösen in Aqua dest. 1000 g.

Auf beiden Nährböden wuchsen die Kulturen sehr gut. Nach 2½ Monaten waren die Kulturen verwendungsfähig.

Herstellung der Extrakte.

Die Herstellungsvorschrift des Epidermophytins und Trichophytins nach Plato (s. Handbuch d. H. u. G.) lautet:

2—3 Monate alte Kulturen auf Maltosebouillon gewachsen, werden durch Schütteln zu Boden gesenkt, 1 Woche stehen gelassen, nochmals kräftig geschüttelt, nach Papierfiltration mit ¼% Karbol versetzt.

Das Trichophytin und Epidermophytin nach Ballagi und Weisz wird folgendermaßen zubereitet:

2—3 Monate alte Kulturen auf Maltode-Agar gezüchtet werden mit Platinöse vom Nährboden abgehoben und in einer Schale zu einem Brei verrieben. Zu je ½ g dieser breiigen Masse setzten wir 10 ccm einer ½%igen Kochsalzlösung. Die so gewonnene Emulsion wurde im Schüttelapparat eine halbe Stunde geschüttelt, dann nach Zugabe von ½% Karbol 2—3 Tage im Termostat stehen gelassen, und schließlich durch doppeltes Filtrierpapier filtriert.

Beide Extrakte erwiesen sich gebrauchsfähig, doch wurde mit dem Epidermophytin und Trichophytin nach der Methode Ballagi und Weisz die besseren Resultate erzielt. Es besteht allerdings die Möglichkeit, daß Unterschiede bei den einzelnen Stämmen hinsichtlich ihrer Produktion von Toxinen bestehen. Es würde deswegen für den Entscheid dieser Frage wichtig sein, ein Vakzin herzustellen, das aus einer möglichst großen Zahl von Pilzstämmen zusammengesetzt ist.

Im allgemeinen wird man das fabrikmäßig hergestellte Epidermophytin und Trichophytin für die Praxis geeigneter halten. Für eine Klinik dürfte es aber von großer Wichtigkeit sein, ein Trichophytin bzw. Epidermophytin zur Verfügung zu haben, das neben einer großen Konstanz auch die spezifischen Eigenschaften, der in der betreffenden Gegend besonders häufig vorkommenden Pilzarten, innehat.

Die Injektionstechnik gestaltete sich folgendermaßen: Mit 0,1 ccm Epidermophytin und Trichophytin wurde in einer Konzentration von 1 : 10, 1 : 50, 1 : 100 intradermale Quaddeln angelegt.

Um die Brauchbarkeit hinsichtlich der Spezifität für Pilzerkrankungen bzw. Unspezifität zu prüfen, wurden eine Anzahl Kontrollproben (7 Personen) an Gesunden vorgenommen. Das Ergebnis war vollständig negativ. Dann erfolgte die Prüfung an den zur Verfügung stehenden Patienten. Im Verlauf der Untersuchung stellte sich heraus, daß die Konzentration 1 : 50 und 1 : 100 zu gering war. Es wurde dann die Konzentration 1 : 10 benutzt, nachdem andererseits festgestellt werden konnte, daß die Konzentration 1 : 3 und 1 : 5 sich als zu stark erwies. 24 Stunden nach der Injektion wurden die Reaktionen abgelesen.

Um ein genaues Ergebnis und auch einen Vergleich der beiden Extrakte zueinander zu erhalten, geschah das Ablesen der Reaktionen auf folgende Weise:

Es wurde vorher ein kreisförmiger Maßstab festgelegt, der die Stärke der Reaktionen bestimmte. Und zwar wurde zwischen folgenden Reaktionstärken unterschieden:

Eine Reaktion von		5	mm	im	Durchmesser:	+
„	„	bis 10	„	„	„	++
„	„	„ 15	„	„	„	+++
„	„	„ 25	„	„	„	++++
„	„	„ 40	„	„	„	+++++
„	„	über 40	„	„	„	++++++

Insgesamt prüften wir auf diese Weise 105 Patienten. Unser Patientenmaterial setzt sich aus folgenden Krankheitsfällen zusammen:

Tabelle umstehend!

Reaktionsausfälle

Tabelle I.

Krankheitsfälle	Zahl	Epidermophytin					Trichophytin					Trichophytin Höchst				
		neg.		schw. pos.	pos.	st. pos.	neg.		schw. pos.	pos.	st. pos.	neg.		schw. pos.	pos.	st. pos.
		—	+	++	+++	++++	—	+	++	+++	++++	—	+	++	+++	++++
Trichophytia profunda . .	4	—	—	2	1	1	—	—	—	1	3	—	—	—	1	3
Trichophytia superficiales .	7	1	2	2	1	1	—	—	3	2	2	—	—	3	3	1
Epidermophytia	27	4	3	2	12	6	9	5	9	2	2	9	5	9	1	3
Mykose	2	1	—	1	—	—	1	1	—	—	—	—	1	—	—	—
Mikrosporie	2	2	—	—	—	—	2	—	—	—	—	2	—	—	—	—
Bäckerekzem	6	4	1	1	—	—	6	—	—	—	—	6	—	—	—	—
Ekzem	6	4	1	1	—	—	6	—	—	—	—	6	—	—	—	—
Seborrhoisches Ekzem . .	4	3	1	—	—	—	4	—	—	—	—	4	—	—	—	—
Gonorrhoe	8	8	—	—	—	—	8	—	—	—	—	8	—	—	—	—
Lues	2	2	—	—	—	—	2	—	—	—	—	2	—	—	—	—
Lupus	6	6	—	—	—	—	6	—	—	—	—	6	—	—	—	—
Gesund	7	7	—	—	—	—	7	—	—	—	—	7	—	—	—	—
Pyodermie	5	5	—	—	—	—	5	—	—	—	—	5	—	—	—	—
Erythematodes	1	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—
Streptodermie	1	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—
Psoriasis	2	2	—	—	—	—	2	—	—	—	—	2	—	—	—	—
Dermatitis	3	3	—	—	—	—	3	—	—	—	—	3	—	—	—	—
Lichen ruber planus . . .	1	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—
Pediculosis capitis	1	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—
Abszeß	2	2	—	—	—	—	2	—	—	—	—	2	—	—	—	—
Spätexudatives Ekzematoid	1	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—
Skabies	2	2	—	—	—	—	2	—	—	—	—	2	—	—	—	—
Dermatopathia cyanotika .	2	2	—	—	—	—	2	—	—	—	—	2	—	—	—	—
Intertriginöses Ekzem . .	1	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—
Allergisches Ekzem . . .	1	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—
Phthirii pubis	1	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—
	105	63	8	9	14	8	73	6	12	5	7	73	6	12	5	7

Bei unseren geprüften Fällen ergab sich nun nachstehendes Resultat:

Die Injektionen mit unserem selbst hergestellten Epidermophytin und Trichophytin waren bei fast allen Patienten schmerzlos. Nur ein ganz geringer Teil klagte bei der Injektion über ein leichtes Brennen. Dies mag wohl dadurch zustande kommen, daß die Lösungen nicht isotonisch sind.

Fiel die Reaktion negativ aus, traten keinerlei Erscheinungen auf. Bei den positiven Reaktionen fanden sich nach 24 Stunden Entzündungserscheinungen in Gestalt von Rötung, Juckreiz und Schwellung, je nach Stärke der Reaktion. Im allgemeinen waren die Erscheinungen nach 5—6 Tagen, ohne irgendwelche erkennbaren Zeichen zu hinterlassen, geschwunden. Bei 2 Krankheitsfällen, die mit dem konzentrierten Epidermophytin und Trichophytin geprüft wurden, ergab sich wohl eine sehr heftige Lokalreaktion (über + + + + +), aber es konnte auch hier weder Fieber noch eine Herdreaktion festgestellt werden.

Nach dem gesamten Material haben wir den Eindruck, daß die angestellten Reaktionen mit dem Epidermophytin und Trichophytin in der Tat bei Pilzerkrankungen spezifisch sind. Denn es ergab sich in keinem Falle, bei dem eine Pilzerkrankung sicher ausgeschlossen wurde, ein positives Resultat.

Zur Bewertung der Reaktion sei noch erwähnt, daß man sich auf den Standpunkt stellen könnte, das Allergen so zu verdünnen, daß bei den Kontrollfällen ein grundsätzlich negatives Resultat erzielt würde. Für unsere Verhältnisse wäre dies durch eine Verdünnung des Epidermophytins und Trichophytins von 1:15 zu erreichen gewesen. Es erscheint uns aber zweckmäßiger die Konzentration so zu wählen, daß bei den Kontrollfällen bzw. bei den nicht spezifischen Entzündungsprozessen schwache Reaktionen (Stärke +) erhalten werden, und die positive Beurteilung mit einer stärkeren Reaktion (Stärke 2) zu beginnen, weil dadurch ständig eine Kontrolle über die Reaktionsfähigkeit des Agens erhalten bleibt. Auf diese Weise sind wir in der Lage, auch die schwach positiven Reaktionen mit zu beurteilen, die gerade bei den ganz oberflächlichen Trichophytien und Epidermophytien relativ häufig sind, ohne Gefahr zu

laufen, die Übersicht über die Wirksamkeit des Trichophytins bzw. Epidermophytins zu verlieren und in das Gebiet der unspezifischen Reaktionen hinein zu geraten.

Aus diesem Grunde ließen wir es bei der Konzentration 1 : 10 und bewerteten die Reaktionen von 10 mm Durchmesser im Umkreis ab als positiv, während die von 5 mm als negativ angesehen wurden.

Von den 105 Patienten an denen die Epidermophytin- und Trichophytinprüfungen angestellt wurden, zeigten 34 Patienten eine positive, 71 dagegen eine negative Reaktion.

Folgende Krankheiten hatten eine positive Reaktion:

Tabelle II.

Epidermophytia	20
Trichophytia	11
Bäckerekzem	1
Ekzem	1
Mykose	1
	34

Negativ fielen die Reaktionen aus bei folgenden Diagnosen:

Tabelle III.

Epidermophytia	7	Spätexudatives Ekzematoid	1
Bäckerekzem	6	Mykose	1
Ekzem	5	Allergisches Ekzem	1
Seborrhoisches Ekzem	4	Streptodermie	1
Gonorrhoe	8	Psoriasis	2
Lues Latens	1	Dermatitis	3
Lues ZNS.	1	Lichen ruber planus	1
Lupus	6	Pediculosis capitis.	1
Gesund	7	Abszeß	2
Mikrosporie	2	Skabies	2
Pyodermie	5	Dermatopathia cyanotica	2
Erythematodes	1	Intertriginöses Ekzem	1
			71

Positive Reaktionen von Epidermophytin und Trichophytin erhielten wir bei 20 Patienten.

Tabelle IV.

Trichophytia	7
Epidermophytia	13
	20

Eine positive Reaktion bei Epidermophytin und eine negative Reaktion bei Trichophytin ergab folgendes Ergebnis:

Tabelle V.

Epidermophytia	7
Ekzem	1
Bäckerekzem	1
Mykose	1
	10

4 Fälle beobachteten wir, bei denen die Trichophytinreaktion positiv, dagegen mit Epidermophytin negativ ausfiel.

Tabelle VI.

Trichophytia	4

Aus dieser Zusammenstellung (s. Tabelle II—VI) geht hervor, daß wir die positiven Reaktionen fast ausschließlich nur bei einwandfreien Pilzerkrankungen erhielten. In einem Fall von Bäckerekzem, der positiv war, ergab der mikroskopische Befund tatsächlich eine Epidermophytie. Dieser Fall ist ein Beweis dafür, daß die Epidermophytinreaktion in zweifelhaften Fällen zur Diagnose mit hinzugezogen werden kann. Bei einem Fall von Ekzem konnte die Diagnose nicht ermittelt werden, wir wissen aber heute aus den Untersuchungen von P. W. Schmidt, daß Ekzeme, die als primäre Ursache eine Pilzerkrankung haben, nicht selten sind, und daß der Nachweis in solchen Fällen außerordentliche Schwierigkeiten bereitet. Die positive Trichophytin- und Epidermophytinreaktion, nach unserer Technik, kann uns also ein wertvolles Zeichen dafür sein, daß eine Pilzerkrankung für die Diagnose in Betracht gezogen werden muß.

Andererseits mußten wir feststellen, daß nicht alle Epidermophytien bzw. Trichophytien durch die Reaktionen erfaßt wurden. Dies ist uns eine geläufige Tatsache, weil die Erkrankungen in manchen Fällen zu oberflächlich sind, als daß durch Übergang von Virusstoffen in den Organismus eine Allgemeinumstimmung, das ist Allergie, erwartet werden könnte.

Dafür sprechen auch die Fälle von Mikrosporie. Aber es muß auch hier die Frage aufgeworfen werden, ob nicht durch Verwendung eines sogenannten Mikrosporins auch hier ein positives Ergebnis hätte gezeitigt werden können.

Im übrigen muß ich darauf hinweisen, daß die Diagnose Epidermophytie bei den negativen Fällen sich nur auf klinische Untersuchungen begründet. Der Pilznachweis konnte weder kulturell noch mikroskopisch gesichert werden.

Von Interesse dürfte es sein, an Hand von einigen Tabellen die unterschiedlichen Reaktionen von Epidermophytin und Trichophytin bei den entsprechenden Krankheiten zu vergleichen.

Tabelle VII.

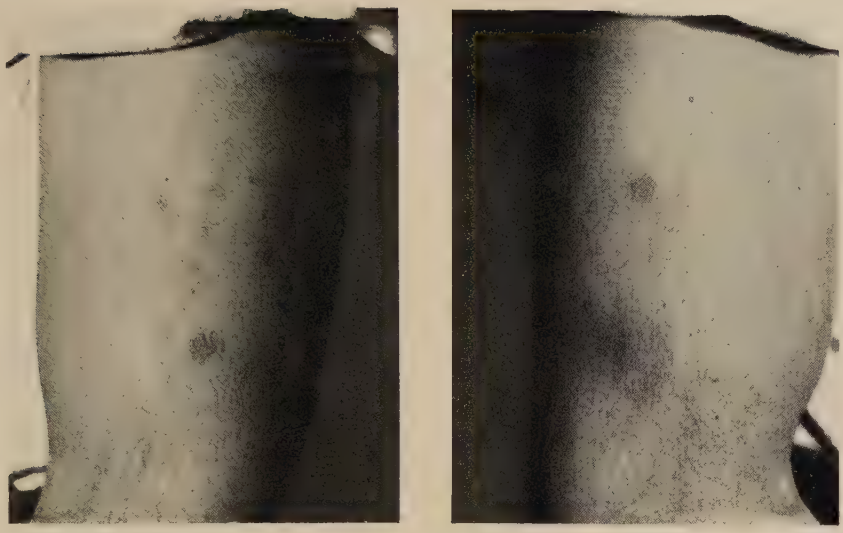
Reaktionen von Epidermophytin und Trichophytin bei Epidermophytien.

Anzahl der Fälle	7	2	5	7	2	1	2	1
Epidermophytin 1 : 10	—	++	+++	+++	++++	++++	+++++	+++++
Trichophytin 1 : 10	—	—	—	++	++	++++	+++	++++

Tabelle VIII.

Reaktionen von Epidermophytin und Trichophytin bei Trichophytia profunda.

Anzahl der Fälle .	1	1	1	1
Epidermophytin 1 : 10	++	+++	+++	++++
Trichophytin 1 : 10	++++	+++	++++	+++++



Epidermophytin- und Trichophytinreaktionen bei einer Epidermophytia.

1. Trichophytin Höchst
2. Trichophytin (Ballagi)
3. Epidermophytin (Ballagi)

Tabelle IX.

Reaktionen von Epidermophytin und Trichophytin bei Trichophytia superficialis.

Anzahl der Fälle .	3	2	1	1
Epidermophytin 1 : 10	—	++	+++	++++
Trichophytin 1 : 10	++	+++	++++	++++

Aus den Tabellen VII—IX geht zweifellos hervor, daß man zwischen den Reaktionen bei Epidermophytien und Trichophytien Unterschiede erhält, die mit den entsprechenden Vakzinen festgestellt werden können. Es besteht in der Tat ein gewisser Grad von Artspezifität, der sich dadurch äußert, daß bei den gekreuzten Prüfungen das homologe Reagens jedesmal um 1 Grad stärker reagierte. Die Höhe der Reaktion war bei den einzelnen Fällen erwartungsgemäß durch die Stärke der Erkrankung bedingt, die bei den Patienten jeweils vorlag.

Jedenfalls kann im allgemeinen die bekannte Tatsache festgestellt werden, daß die Ausbildung der Allergie mit der Stärke des Entzündungsprozesses konform geht. Zur Erläuterung unserer Ergebnisse seien hier 2 Krankheitsfälle aus der hiesigen Klinik angeführt:

I. Vorgeschichte:

Patientin A.-K. gibt an, schon des öfteren bläschenförmige Ausschläge an beiden Händen gehabt zu haben, hauptsächlich nach Genuß von scharfen Speisen. Vor 4 Wochen hätten sich Bläschen zuerst auf der linken Hand, dann einige Tage später auch auf der rechten Hand gebildet.

Befund:

Die linke Hand ist nahezu ganz befallen. Die Affektion ist auf dem Handrücken und der Handfläche gegen das Handgelenk scharf abgegrenzt. Die rechte Hand zeigt nur teilweise, besonders

an den Interdigitalräumen, dieselben Erscheinungen. Die Haut ist stark gerötet, mit Bläschen und gelblichen Krusten bedeckt.

Diagnose: Epidermophytie.
Intradermalinjektion mit Epidermophytin
Trichophytin.

Reaktionsergebnis: Epidermophytin + + + + +
Trichophytin + + +.

II. Vorgeschichte:

Patient A. B., 10 Jahre alt, bemerkte seit 7 Monaten auf der behaarten Kopfhaut oberflächlich schuppende, bläschen-pustel-tragende Herde. Die Erscheinungen nahmen immer mehr zu.

Befund:

Etwa handtellergroßer, stark geröteter, scharfbegrenzter Herd auf der linken Hinterhauptseite. Die Haare fehlen hier vollständig. Die Haut ist erhaben. Auf Druck entleert sich aus den Follikeln Eiter. Vor dem rechten Ohr ist ein Fünfmarkstück großer Herd von derselben Beschaffenheit.

Diagnose: Trichophytia profunda.
Intradermalinjektion mit Epidermophytin
Trichophytin.

Reaktionsergebnis: Epidermophytin + + +
Trichophytin + + + + + +.

Aus diesen beiden Befunden geht klar hervor, daß Unterschiede in der Reaktionsstärke und zugleich aber auch Verwandtschaft zwischen Epidermophytin- und Trichophytinreaktionen bei Epidermophytien und Trichophytien bestehen.

Wir können uns daher nicht ganz der Ansicht von Ruete-Scholz anschließen, die in ihrer Arbeit die Meinung vertreten, daß die Epidermophytinreaktion bei einer Epidermophytie rein spezifisch sei. Dafür sprächen die von ihnen beobachteten negativen Ausfälle der Epidermophytinreaktionen bei den Trichophytien. Denn alle Fälle von Trichophytien, die von uns mit dem Epidermophytin geprüft wurden, ergaben eine, wenn auch deutlich schwächere, Reaktion. (Siehe Tabelle VIII und IX.)

Wenn wir nun andererseits feststellten, daß man im Durchschnitt bei den Pilzerkrankungen durch Trichophyton- und Epidermophytonpilzen in der größeren Mehrzahl eine Reaktion erhält, daß aber mit dem homologen Antigen eine deutlich stärkere Reaktion erhalten wird, dann dürfte diese Tatsache den Schluß zulassen, daß die hergestellten Pilzantigene ein gemeinsames Agens, daneben aber für jede Pilzart ein spezifisches enthalten.

Wir gehen also mit Ruete-Scholz, Jadassohn u. a. überein, daß es in der Tat ein spezifisches Epidermophytinantigen gibt. Experimentell dürfte diese Auffassung auch durch die Versuche von Jadassohn, W. F. Schaaf und Laetsch belegt sein:

Nachdem diese Autoren früher die Eignung des Schulz-Daleschen Versuches (Kontraktion des isolierten Uterus sensibilisierter Meerschweinchen bei Kontakt mit dem spezifischen Antigen) für die Analyse von Antigengemischen nachgewiesen haben, prüften sie mit gleicher Methodik den Antigengehalt von verschiedenen Trockentrichophytinen, nämlich von solchen aus Achorion Quinckeanum, Trichophyton gypseum und Achorion Schönleini. Die wesentlichste Feststellung ist darin zu erblicken, daß in allen ein gemeinsames, von den Autoren als Hyphomyzetenantigen bezeichnetes Antigen enthalten ist, daß aber jedes der Trichophytine noch ein zweites Antigen enthält, das nur ihm eigentümlich bzw. spezifisch ist.

Zusammenfassung.

1. Die Epidermophytien und Trichophytien verursachen auch bei oberflächlichen Erkrankungen eine allgemeine Umstimmung des Organismus, die durch die Vakzinereaktion in Form der Intrakutanen-Injektion nachweisbar ist.

2. Neben dieser allgemeinen Reaktionsbereitschaft der Haut gegen das Pilzantigen besteht auch noch eine spezifische gegen die betreffende Pilzart, die durch die entsprechenden Ausschläge bei gekreuzten Proben nachweisbar sind.

3. Daraus darf geschlossen werden, daß die Reaktionen, wenn auch mit gewisser Vorsicht, doch im allgemeinen für die Diagnosestellung verwertbar sind.

Versuche mit Trockenepidermophytin.

Von verschiedenen Autoren (Jadassohn, Bloch, Labouchère, Schaaf u. a.) sind über die chemischen Eigenschaften der wirksamen Substanz des Trichophytins und Epidermophytins Untersuchungen angestellt worden. Sie haben darauf aufmerksam gemacht, daß das Trichophytin bzw. Epidermophytin in Pulverform hergestellt, und so für lange Zeit erhalten werden kann. Der Vorteil eines solchen Präparates liegt auf der Hand. Es läßt sich auf diese Weise ein Präparat herstellen, das bei Raumersparnis in einem leicht zu erhaltenen Trockenzustand eine hohe Haltbarkeit besitzt. Im folgenden sollen nun über die Ergebnisse berichtet werden, die mit einem selbst hergestellten Trockenepidermophytin erhalten wurden.

Die Herstellung erfolgte in der Methode nach Bloch, Labouchère und Schaaf:

Ungefähr 3 Monate alte Kulturen von Epidermophyton Kaufmann-Wolf auf Maltosebouillon gewachsen, wurden in einem Teil der Nährflüssigkeit energisch mit sterilem Kieselgur verrieben, unter mehrmaligem Gefrieren und wieder Auftauen in Co_2-Schnee, und dann zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wurde abgehoben, der Rückstand mit sterilem Wasser aufgeschwemmt und nochmals zentrifugiert. Flüssigkeit, Waschwasser mit dem Rest der Bouillon vereinigt, und alles durch Berkefeldkerzen filtriert.

Das Filtrat wurde im Vakuum bei 50—60° zur Trockne verdampft und der Rückstand mit Wasser (5% des ursprünglichen Volumens) in 3 Malen aus dem Kolben gewaschen und diese Lösung hierauf unter starkem Umrühren in absolutem Methylalkohol (Menge = 40% des Originalvolumens) gegossen. Der Rückstand mit frischem, 12½% des Ausgangsmaterials entsprechendem Methylalkohol durchgearbeitet, das dadurch entstandene, schokoladenbraune, sandige Pulver auf der Nutsche abgesaugt, mit Methylalkohol gewaschen und im Exsiccator über H_2So_4 getrocknet.

Das auf diese Weise hergestellte Präparat ließ sich wieder sehr leicht in physiologischer Kochsalzlösung aufnehmen.

Reaktionen mit Trockenepidermophytin.

Mit einer 1‰ Lösung dieses Trockenepidermophytins wurden, wie bei den vorhergehenden Untersuchungen, intradermale Quaddeln von 0,1 ccm gesetzt. Um die Wirksamkeit dieses Präparates zu prüfen, erfolgten gleichzeitig an demselben Patienten Kontrollinjektionen mit dem selbsthergestellten Epidermophytin und Trichophytin.

An 20 Patienten wurden die Reaktionen durchgeführt:

Art und Zahl der Erkrankungen:

Trichophytia superficialis	2
Epidermophytia	4
Chronische Dermatitis	1
Pyodermie	1
Lupus	6
Erythematodes	1
Spätexsudatives Ekzematoid	1
Gonorrhoe	1
Skabies	1
Bäckerekzem	1
Psoriasis	1
	20

Von diesen Erkrankungen waren außer 4 Epidermophytien und 2 Trichophytien alle negativ. Die Reaktionen dieser 6 Fälle lassen sich auch wieder an Hand einer Tabelle vergleichen.

Tabelle X.

	Trichophytie		Epidermophytie			
Anzahl der Fälle	2		4			
Epidermophytin 1 : 10	++	++	++	+++	+++++	+++++
Trockenepidermophytin 1‰	++	++	++	++	++++	+++
Trichophytin 1 : 10	+++	+++	—	+	+++	+++

Aus diesen Ergebnissen ersieht man, daß das Trockenepidermophytin in der $1^0/_{00}$ Verdünnung fast dieselben Wirkungen auslöst, wie das gewöhnliche Epidermophytin in der Verdünnung 1 : 10. Die wirksamen Stoffe sind also nicht durch die Darstellung des Epidermophytins in Pulverform und späteren Wiederaufnahme in physiologischer Kochsalzlösung beeinträchtigt worden. Man dürfte vielleicht die Konzentration auf eine $2^0/_{00}$ erhöhen, um auf die gleiche Reaktionsstärke zu gelangen, wie mit dem Epidermophytin nach Ballagi und Weisz. Zweckmäßig wäre es noch, seine Konstanz nach einigen Monaten nachzukontrollieren, um die für den praktischen Gebrauch wichtigen Eigenschaften sicherzustellen.

Reinigungsversuche des Epidermophytins.

Da in dem selbsthergestellten Epidermophytin bzw. Trichophytin sich stets eine Anzahl Fremdstoffe aus den Nährböden befinden, die auf die Reaktion einen gewissen Einfluß haben, lag der Gedanke nahe, das Epidermophytin noch weiter zu reinigen. So sind von Bloch, Labouchère und Schaaf Reinigungsversuche angestellt worden.

Sie versuchten nach verschiedenen Methoden das Epidermophytin zu reinigen:

1. Durch Extraktionen.

Es wurden sämtliche gebräuchlichen, organischen Lösungsmittel angewandt. Das Epidermophytin erwies sich nur löslich in Glyzerin und Glükol, doch gelang es nicht, das Polysaccharid von der N-haltigen wirksamen Substanz zu trennen.

2. Durch Fällungen mit:

Blei, Barytwasser, Tannin, Ammonsulfat, kolloidalem $Fe(OH)_3$ $CuSo_4$.

3. Durch die Dialyse.

Diese Methoden führten aber sämtlich nicht zu dem gewünschten Erfolg.

Wir selbst kamen auf den Gedanken, auf dem Wege der Adsorption, die in der physiologischen Chemie mehr und mehr Verwendung findet, diesem Ziele näher zu kommen.

Als Ausscheidungsmaterial wählten wir das Epidermophytin, das nach der Methode von Bloch, Labouchère und Schaaf hergestellt wurde:

3 Monate alte Kulturen von Epidermophyton Kaufmann-Wolf, auf Maltosebouillon gewachsen, wurden in einem Teil der Nährflüssigkeit energisch mit sterilem Kieselgur verrieben, unter mehrmaligem Wiederauftauen in Co_2-Schnee, und dann zentrifugiert. Flüssigkeit, Waschwasser, mit dem Rest der Bouillon vereinigt und alles durch Berkefeldkerzen filtriert.

Die Flüssigkeitsmenge betrug 150 ccm. Dieses Filtrat wurde nun im Vakuum bei 50—60° bis auf 50 ccm eingedampft.

Adsorption.

Bei Versuchen der Adsorption des Agens gingen wir in der Weise vor, daß wir dem auf 50 ccm eingedampften Filtrat 5 g Aluminiumhydroxyd hinzufügten, dann alles im Schüttelapparat 24 Stunden lang kräftig durcharbeiteten und hierauf scharf abzentrifugierten. Die überstehende Flüssigkeit abhoben, vollständig eindampften und wieder auf die Methode nach Bloch, Labouchère und Schaaf das Trockenepidermophytin herstellten. Dieses nahmen wir dann in 150 ccm Na Cl-Lösung auf.

Dann versuchten wir das Sediment mit Alkohol, Benzol, Choroform, Na Cl-Lösung und durch Dialyse zu eluieren. Es hat sich aber gezeigt, daß die wirksame Substanz in keiner Weise adsorbiert worden war. Sie war im Gegenteil fast quantitativ in der überstehenden Flüssigkeit enthalten.

Diese Tatsache ging aus der Prüfung dieser Substanz hervor, indem wir Patienten und mit Trichophyton gypseum infizierte Meerschweinchen diese Lösung in der $1{,}4\,^0/_{00}$ Konzentration injizierten. Gleichzeitig injizierten wir bei diesen das selbst hergestellte und ausprobierte Trockenepidermophytin nach Bloch, Labouchère und Schaaf in der $1\,^0/_{00}$ Verdünnung.

Zahl und Art der Fälle:

Trichophytia superficialis	2
Epidermophytia	4
Bäckerekzem	1
Dermatitis	1
Skabies	1
	9

Tabelle XI.

Anzahl der Fälle	Trichophytie 2		Epidermophitie 4		2	Skabies 1	Bäckerekzem 1	Dermatitis 1
Trockenepidermophytin	++	++	++	+++	+++++	— —	— —	—
Filtrat	++	++	++	++	+++++	—	—	—
Benzol	— —		—			—	—	—
Alkohol	— —		—			—	—	—
Kochsalzlösung	—		—			—	—	—
Chloroform	— —		—			—	—	—
Dialysat	—		—			—	—	—

Es scheint sich also bei dem Epidermophytin um einen sehr schwer zu adsorbierbaren Stoff zu handeln. Man könnte vielleicht durch Aschebestimmung und durch Bestimmung des Stickstoffgehaltes und der Trockensubstanz feststellen, ob durch das Aluminiumhydroxyd durch Adsorption von Begleitstoffen eine gewisse Reinigung erfolgt ist. Weiterhin ist zu untersuchen, ob durch Aenderung der Methodik, wie z. B. durch Milieuveränderung (ph. usw.) eine Möglichkeit der Adsorbierbarkeit der wirksamen Substanz geschaffen werden kann.

Zusammenfassung.

1. Die Fällungsmethode nach Bloch, Labouchère und Schaaf erlaubt die Herstellung eines Trockenepidermophytins von großer Wirksamkeit unter Erhaltung der Spezifität, so daß der Schluß gezogen werden kann, dieses Trockenepidermophytin in der Praxis einzuführen.

2. Bei der Benutzung eines Epidermophytins, welches nach der Methode von Bloch, Labouchère und Schaaf hergestellt ist, ist es nicht möglich, die wirksame Substanz des Epidermophytins durch Aluminiumhydroxyd zu adsorbieren.

Zum Schluß möchte ich nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. P. W. Schmidt für die Überlassung des Themas und freundliche Unterstützung bei der Ausarbeitung bestens zu danken.

Lebenslauf.

Am 8. September 1911 wurde ich in Magdeburg als Sohn des Versicherungsdirektors F. Jaensch geboren. Von Ostern 1917 bis Ostern 1920 besuchte ich die 1. Bürgerknabenschule in Magdeburg und von 1920 bis 1931 das dortige König-Wilhelm-Gymnasium. Ostern 1931 bestand ich das Abitur. Dann studierte ich 4 vorklinische Semester Zahnmedizin in Freiburg i. Br., wo ich Februar 1933 das zahnärztliche Physikum ablegte. Nach weiteren 4 klinischen Semestern an der dortigen Universität, bestand ich im Mai 1935 die zahnärztliche Hauptprüfung.

Literaturverzeichnis.

Alexander, Med. Klinik 1927, 8.

Arzt, Zieler, H. u. G., 3, 71, 1934.

Bloch, Labouchère und Schaaf, Arch. f. Derm. 148, 415—422, 1925.

Brande, Zbl. f. H. u. G., 29, 271

Grütz, Mediz. Klinik, 1935, 1191.

Hutchins, Arch. of Derm., 1920, zitiert nach Alexander.

Jadassohn, Arch. f. Derm. 171, 461—468, 1935.

Jadassohn, Handbuch f. H. u. G., Bd. 11, Julius Springer, 1928.

Ruete-Scholz, Derm. Wschr. 1934, 2, 1345.
Derm. Ztschr. 68—69, 241, 1934.

P. W. Schmidt, Derm. Ztschr. 66, 185, 1933.
Derm. Ztschr. 71, 5, 1935.
Arch. f. Derm. 169, 261, 1934.

Strickler, Friedmann, Zbl. f. H. u. G., 39, 565.

Stühmer, Arch. f. Derm. 172, 120, 1935.

Sutton, Arch. f. Derm. 1922, zitiert nach Alexander.

Takahashi u. Morikowa, Zbl. f. H. u. G., 49, 354, 1933.

Tolmack, Traub, Arch. of Derm. 28, 560, 1933.

Wile, Arch. of Derm 1925, zitiert nach Alexander.